DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.02.016
第22卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 2
2000年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2000

论著

文章编号:1000-5404(2000)02-0135-04

高血压患者红细胞 Ca^{2+} 摄入的特点及对非洛地平的反应

谭建聪[1],祝之明[1],刘光耀[1],祝善俊[2],刘晓莉[3],徐有奇[4] (第三军医大学:[1]附属大坪医院野战外科研究所高血压中心,重庆 400042;[2]附属新桥医院心血管内科,重庆 400037;[3]附属大坪医院野战外科研究所肾内科;[4]核医学科;重庆 400042)

提 要 目的:探讨原发性高血压(EH)和继发性高血压(SH)细胞膜对 Ca^{2+} 调节的特点及钙拮抗剂对其影响。方法:38例高血压病人分为EH组(20例)和SH组(18例),SH组又分为肾血管性(RH,5例)、肾实质性(PH,7例)和内分泌性(EHT,6例)高血压3个亚组。分别设对照组。用液态闪烁计数法测定红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入;采用放射免疫分析法测定血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素Ⅱ(AⅡ)。EH组和SH组服非洛地平治疗2周后复查。结果:EH组红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入高于SH组和对照组,PRA和AⅡ低于SH组和对照组;SH组中,RH亚组红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入、PRA和AⅡ高于对照组。在EH组病人中,舒张压(DBP)与不同时间红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量呈正相关;在SH组病人RH亚组中,舒张压、AⅡ与第1小时红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量呈正相关。治疗后,EH组红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入有不同程度减少,PRA和AⅡ增高。SH组病人RH亚组第1小时红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入减少。结论:EH细胞膜对 Ca^{2+} 被动通透性增加,并参与高血压发病机制。这种膜缺陷现象不存在于SH中。SH中RH病人细胞外 Ca^{2+} 内流增加与体液因素改变有关。非洛地平可部分纠正这种异常。

关键词 高血压;钙转运;钙拮抗剂
中图法分类号 R331.141;R544.1 文献标识码 A

Characteristics of Ca^{2+} uptake in erythrocytes and its response to felodipine in hypertensives

TAN Jian-cong, ZHU Zhi-ming, LIU Guang-yao, ZHU Shan-jun, LIU Xiao-li, XU You-qi (Department of Cardiology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042)

Abstract Objective: To investigate the difference in passive permeability of cells to calcium between essential hypertension (EH) and secondary hypertension (SH) and the effects of felodipine on them. Methods: Thirty-eight hypertensives were divided into the EH group (n=20) and SH group (n=18). The 18 patients with SH included 5 with renovascular hypertension (RH subgroup), 7 with renal parenchymal hypertension (PH subgroup) and 6 with endocrine hypertension (EHT subgroup). Each patient had an age- and sex-matched control subject. The $^{45}Ca^{2+}$ uptake into ATP-depleted erythrocytes during 15-min to 3-h incubation was determined with liquid scintillation counting. Plasma renin activity (PRA) and angiotensin Ⅱ (AⅡ) were measured with radioimmunoassay. After the treatment with felodipine, the hypertensives were re-examined by the method mentioned above. Results: The $^{45}Ca^{2+}$ uptake into ATP-depleted erythrocytes at various time were significantly higher but the PRA and AⅡ lower in EH group than in SH and control groups. PRA, AⅡ and $^{45}Ca^{2+}$ uptake into the erythrocytes at the 15th min and 1st h were higher in RH subgroup than in the control. In EH group, diastolic blood pressure was positively correlated with $^{45}Ca^{2+}$ uptake at various time. In RH subgroup, diastolic blood pressure and AII were positively correlated with $^{45}Ca^{2+}$ uptake in the erythrocytes at the 1st h. After the treatment with felodipine for 2 weeks, the $^{45}Ca^{2+}$ was decreased but PRA and AII increased in EH group. Conclusion:

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39725013)
作者简介:谭建聪(1964.2),男,湖南省浏阳市人,博士研究生,主治医师,讲师,主要从事高血压方面的研究,发表论文17篇。
电话:(023)68757923
收稿日期:1999-03-05;修回日期:1999-09-28

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

The increased membrane permeability to Ca^{2+} participates in the pathogenesis of EH. There is a different phenomenon of membrane permeability to Ca^{2+} in SH. The increased Ca^{2+} uptake into the erythrocytes in RH patients may be resulted from increased AII level. Felodipine can partially correct the abnormality.

Key words hypertension; calcium transport; calcium antagonist

高血压病病因尚未完全明了。许多研究显示，高血压病人多种细胞存在膜缺陷现象[1]，这种膜缺陷特别表现为膜对 Ca^{2+} 的调节异常上。我们曾报道高血压病人细胞膜离子转运异常[2]，探讨这种膜缺陷现象是否也存在于继发性高血压中对于我们了解膜缺陷在原发性高血压发病中的意义有重要作用。为此，我们观察比较了原发性（Essential hypertension，EH）和继发性高血压（Secondary hypertension，SH）病人红细胞对 Ca^{2+} 被动通透性的差别并用钙拮抗剂-非洛地平干预。

1 对象和方法

1.1 对象

研究对象的临床特点，见表1。38例高血压病人分为EH组（20例）和SH组（18例），SH组又分为肾血管性（Renovascular hypertension，RH 5例）、肾实质性（Renal parenchymal hypertension，PH 7例）和内分泌性（Endocritic hypertension，EHT 6例）高血压3个亚组。选择38例年龄、性别与各高血压病人组配对的健康人作对照组。高血压判断标准：收缩压≥18.6 kPa（140 mmHg）及/或舒张压≥12 kPa（90 $mmHg$）。

1.2 方法

检查前停服所有药物1周，早晨空腹坐位休息10 min，测血压。EH组和SH组服非洛地平治疗（5 mg，1/d），2周后复查。早晨空腹抽取静脉血，用肝素抗凝，将标本于4℃、2 500×g离心10 min，分别取血浆和红细胞作下述测定。

1.2.1 血浆PRA和A Ⅱ测定 采用放射免疫分析法。

1.2.2 耗竭ATP红细胞对 $^{45}Ca^{2+}$ 被动通透性测定[3] 动态观察耗竭ATP红细胞不同时间 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量。将洗涤过的红细胞加入含碘乙酸（1 mmol/L）和肌苷（10 mmol/L）液，37℃水浴90 min，取细胞洗涤2次后，加入预热基液中水浴（37℃），基液含145 mmol/L NaCl，5 mmol/L KCl，20 mmol/L盐酸咪唑，pH 7.4，$^{45}CaCl_2$ 1.5 mmol/L（1 μCi/ml，中国科学院核物理所），分别于15 min、1、2、3 h取样，依次用冷盐水（150 mmol/L NaCl，1 mmol/L EGTA）洗涤4次、加入0.01 NH_4OH 溶血、加入6%过氯酸（含1 mmol/L Na_2EGTA）去蛋白，用FJ-2008自动闪烁计数器测定每个标本 $^{45}Ca^{2+}$ 每分钟脉冲数。

表1 研究对象的临床特点

Tab 1 Clinical characteristics of the study population

Group	n	Sex(M/F)	Age(years)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	MAP(mmHg)	BMI(kg/m^2)
EH	20	12/8	55±7	176±24*	98±5*	125±18*	24.7±3.1
EH control	20	12/8	54±6	126±9	78±5	93±8	23.3±2.0
RH	5	2/3	34±10	187±32*	101±13*	137±24*	23.4±2.4
RH control	5	2.3	35±9	125±6	78±8	94±7	23.7±1.7
PH	7	4/3	50±11	179±21*	99±11*	127±19*	24.2±2.6
PH control	7	4/3	51±11	126±7	77±6	93±5	23.9±1.8
EHT	6	2/4	35±22	167±12*	96±6*	123±13*	24.2±2.8
EHT control	6	2/4	35±22	125±4	77±9	92±7	24.1±3.0

SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; MAP: Mean artery pressure; BMI: Body mass index; 1 mmHg = 0.133 kPa; *: $P<0.01$ *vs* controls

1.3 统计学方法

所得数据分别用配对和未配对计量资料 t 检验和相关分析处理（使用第三军医大学数学教研室医用统计程序包进行统计）。数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2 结果

2.1 研究对象测定结果

结果见表2、3。EH组15 min、1、2、3 h红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量均高于SH组和对照组，PRA和A Ⅱ低于SH组和对照组；SH组中，RH亚组15 min、1 h红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量高于对照组，但2、3 h $^{45}Ca^{2+}$ 红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量两组间差别不显著，见图1，PRA和A Ⅱ高于对照组，PH亚组和EHT亚组15 min、1、2、3 h红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量与对照组无明显差别。服非洛地平治疗2周后，EH组红细胞第15 min、1、2 h $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量均有不同程度减少，见图2，以15 min $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量减少最明显；但PRA和A Ⅱ增高。

2.2 相关性检验

2.2.1 在EH组病人中，SBP与年龄呈正相关（$r=0.57$，$P<0.01$），DBP与不同时间（第15分钟、1、2小时）红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量呈正相关（分别 $r=0.5$，$P<0.05$；$r=0.69$，$P<0.01$；$r=0.61$，$P<0.05$）。

2.2.2 在SH组病人RH亚组中，舒张压、A Ⅱ与1 h红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量呈正相关（分别 $r=0.52$，$P<0.05$；$r=0.57$，$P<0.01$），2、3 h红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量无相关性。

2.2.3 服非洛地平治疗2周后，EH组DBP降低值（△DBP）与1 h红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量减少值（△ $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量）呈相关（分别 $r=0.51$，$r=0.57$，$r=0.50$，$r=0.59$，均 $P<0.05$）。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

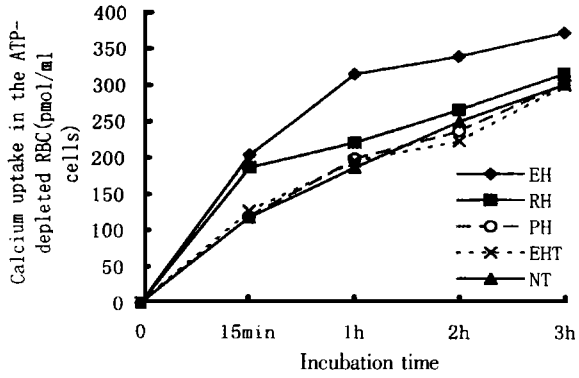


图 1　不同时间各高血压组及对照组耗竭 ATP 红细胞钙摄入的变化

Fig 1　Changes of calcium uptake in the ATP-depleted RBC of different groups

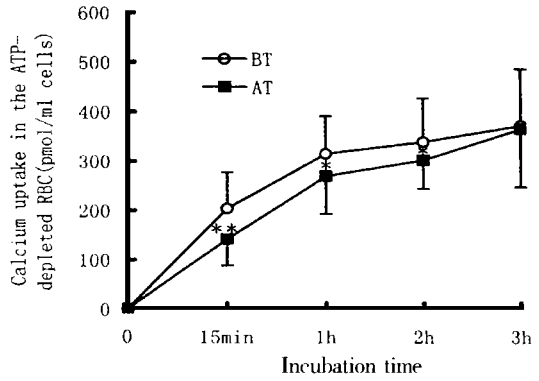


图 2　非洛地平对 EH 组红细胞钙摄入的影响

Fig 2　Effects of felodipine on calcium uptake in RBC of EH group

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$

表 2　高血压各组和对照组红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入的变化及非洛地平对其的影响(C_B/pmol·ml^{-1})

Tab 2　Changes of $^{45}Ca^{2+}$ uptake in RBC and effects of felodiping on the uptake in EH groups and controls(C_B/pmol·ml^{-1})

Group	Before treatment				After treatment			
	15 min	1 h	2 h	3 h	15 min	1 h	2 h	3 h
EH	204 ± 73**	315 ± 82**	339 ± 98**	372 ± 114*	142 ± 53##	270 ± 87#	302 ± 68#	365 ± 117
EH control	104 ± 44	187 ± 50	257 ± 74	324 ± 121	–	–	–	–
RH	187 ± 62**	221 ± 63*	266 ± 84	316 ± 91	139 ± 32##	191 ± 58#	246 ± 73	281 ± 82
RH control	125 ± 48	171 ± 78	274 ± 73	323 ± 107	–	–	–	–
PH	119 ± 31	199 ± 71	237 ± 68	302 ± 95	103 ± 33	179 ± 66	242 ± 74	313 ± 89
PH control	126 ± 47	177 ± 64	243 ± 53	299 ± 81	–	–	–	–
EHT	127 ± 22	196 ± 56	223 ± 60	300 ± 108	113 ± 31	185 ± 44	247 ± 68	292 ± 88
EHT control	115 ± 38	177 ± 49	222 ± 67	284 ± 87	–	–	–	–

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* controls; #: $P<0.05$, ##: $P<0.01$ *vs* before treatment

表 3　高血压各组和对照组 PRA、AⅡ的变化及非洛地平对其的影响

Tab 3　Changes of plasma PRA and AⅡ and effects of felodiping on them in EH group and controls

Group	Before treatment		After treatment	
	PRA (ng·ml^{-1}·h^{-1})	AⅡ (pg·ml^{-1})	PRA (ng·ml^{-1}·h^{-1})	AⅡ (pg·ml^{-1})
EH	0.46 ± 0.23*	33 ± 18**	1.0 ± 0.4##	57 ± 22#
EH control	1.49 ± 0.48	76 ± 35	–	–
RH	2.56 ± 0.92*	197 ± 58**	2.36 ± 1.02	177 ± 53
RH control	1.50 ± 0.76	85 ± 22	–	–
PH	1.56 ± 0.53	71 ± 21	1.73 ± 0.82	82 ± 31
PH control	1.70 ± 0.21	86 ± 37	–	–
EHT	1.68 ± 0.48	81 ± 43	1.80 ± 0.76	73 ± 26
EHT control	1.79 ± 0.58	68 ± 42	–	–

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* controls;

#: $P<0.05$, ##: $P<0.01$ *vs* before treatment

3　讨论

细胞内游离的 [Ca^{2+}] i 是血管平滑肌张力的一个主要决定因素。游离的[Ca^{2+}] i 水平主要由 2 个因素决定，细胞内 Ca^{2+} 释放和细胞外 Ca^{2+} 内流，细胞膜内侧面结合 Ca^{2+} 能力是影响细胞内 Ca^{2+} 释放的重要因素[4]。Ca^{2+} 跨膜转运可通过 Ca^{2+} 泵、Na^{+}-Ca^{2+} 交换和 Ca^{2+} 通道进行。本实验消除了 Ca^{2+} 泵因素影响，因此，细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入反映的是细胞膜对 Ca^{2+} 被动通透性。

本实验结果显示，EH 和 SH 中的 RH 高血压病人均存在细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入方面的异常，但有差别。EH 病人 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量在第 1 小时内增加较迅速，以后减慢。即 Ca^{2+} 通过细胞膜内流先有一快相，后渐转为慢相。EH 病人快相期表明细胞外 Ca^{2+} 内流速率较快，提示细胞膜对 Ca^{2+} 被动通透性增加。细胞外 Ca^{2+} 内流增加将使细胞内游离的[Ca^{2+}] i 增多，如胞内增多的游离 Ca^{2+} 不能迅速被细胞膜内侧面结合掉，则会阻碍细胞外 Ca^{2+} 进一步内流[5]，即以后 Ca^{2+} 内流减慢(慢相)。故 EH 病人 Ca^{2+} 内流慢相提示细胞膜内侧面结合 Ca^{2+} 能力（膜 Ca^{2+} 结合力）下降。因此，EH 病人膜缺陷不仅表现为膜对 Ca^{2+} 被动通透性增加，也表现为膜 Ca^{2+} 结合力下降。细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量增加与 DBP 呈正相关，表明 EH 病人随 Ca^{2+} 摄入量增加，细胞内 Ca^{2+} 升高，周围血管阻力增高，参与高血压发病机制。

RH 病人最初(1 h 内)也表现 Ca^{2+} 内流量增加，这种改变不仅与舒张压而且与 A Ⅱ呈正相关。RH 病人

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

因肾动脉狭窄 A Ⅱ分泌增多，A Ⅱ可促进 Ca^{2+} 通过细胞膜 Ca^{2+} 通道进入细胞内[6]，故细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入增加。但 1 h 以后 Ca^{2+} 摄入量与对照组无显著差异，提示其细胞膜本身可能并无缺陷，最初 Ca^{2+} 内流增加与 A Ⅱ分泌增多有关。其它亚组的 SH 病人细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量无明显异常，可能因其它因素（神经、体液等因素致容量、心率改变）是导致高血压的主要原因，亦即膜缺陷现象并不存在于 SH 中，是 EH 的独有改变，且可能是导致 EH 的根本原因。

非洛地平为二氢吡啶类钙拮抗剂，EH 病人长期服用主要心血管事件危险可降低 30%[7]。其对 EH 膜缺陷亦呈现改善作用，予非洛地平降压治疗后，EH 和 RH 病人血压下降的同时细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入、PRA、A Ⅱ均恢复至正常或接近正常，且 EH 病人 DBP 降低值（△DBP）与红细胞 $^{45}Ca^{2+}$ 摄入量减少值（$\triangle^{45}Ca^{2+}$ 摄入量）呈正相关，表现非洛地平阻断钙通道后不仅可部分纠正 EH 因膜缺陷导致的 Ca^{2+} 转运异常，对 SH 中 RH 病人继发于 PRA、A Ⅱ的 Ca^{2+} 转运异常及体液因素异常（PRA、A Ⅱ升高）亦有改善作用。EH 和 RH 病人 PRA、A Ⅱ对非洛地平的不同反应可能与肾血流改善、原肾素-血管紧张素系统活性（RAS）、钙拮抗剂对 RAS 影响等有关[8]。

参考文献

[1] Martens J R, Gelband C H. Ion channels in vascular smooth muscle: alterations in essential hypertension[J]. Pro Soc Exp Biol Med, 1998, 218(3): 192—203.

[2] 谭建聪，刘光耀，刘晓莉，等. 高血压病患者钠氢离子交换及钙离子内流的变化[J]. 中华医学杂志，1993，73(12)：759—760.

[3] Pettersson L, Frithz G, Ronquist G. Direct effect of insulin on ^{45}Calcium uptake in human erythrocytes[J]. J Inter Med, 1994, 236(2): 197—201.

[4] Cirillom. Reduced calcium binding capacity in an intrinsic abnormality of red blood cell membrane in spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Hypertens, 1990, 3(7): 570—572.

[5] Ronquist G, Frithz G. Decreased ^{45}Calcium uptake in red blood cells of patients with essential hypertension[J]. Acta Med Scand, 1988, 224(5): 445—449.

[6] Touyz R M, Schiffrin E L. Role of calcium influx and intracellular calcium stores in angiotensin Ⅱ-mediated calcium hyperrespon-siveness in smooth muscle from spontaneously hypertensive rats[J]. J Hypertens, 1997, 15(12 pt 1): 1 431—1 439.

[7] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S G, *et al*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial[J]. Lancet, 1998, 351(9153): 1 755—1 762.

[8] Fiad T M, Cunningham S K, Hayes F J, *et al*. Effects of nifedipine treatment on the renin-angiotensin-aldosterone axis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(2): 457—460.

（编辑　张大春）

经验与短篇

文章编号：1000-5404(2000)02-0138-01

如何指导病人正确配戴 OK 近视矫正镜

How to direct patients to put on orthokeratology rightly

鲜小华，曾登芬，李　珊，喻　红　（第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所眼科，重庆 400042）

角膜矫正镜（Orthokeratology，OK 镜）是一种治疗低中度近视和防止近视度数逐年加深的有效方法。我们从 1998 年 10 月至 1999 年 2 月，采用美国视康生产的高透氧性 OK 镜治疗低中度近视 221 例，取得了较好的效果。现报告如下。

1　临床资料

本组病人共 221 例，计 442 只眼，其中，男性 89 例，女性 132 例。年龄 7～22 岁，平均（13.75±2.71）岁。治疗前屈光度为 −0.75～−9.75 D（等值球镜），平均（−3.53±1.56）D；散光 −0.25～−1.75 D，平均（0.34±0.44）D；水平角膜屈率 40.50～46.12 D，平均（42.61±3.36）D；垂直角膜屈率 41.12～46.50 D，平均（43.89±1.28）D。试片矫正视力达 1.0 以上者，均无眼前后节疾病。

2　方法

戴镜前病人修剪指甲，洗净双手，用棉棒将 OK 镜片从镜盒中取出放于手心，凹面向上。用纯净水将 OK 镜片按操作规程清洗干净后，放在右手的食指尖上。左手的中指尖拉开上眼睑，右手的中指尖拉开下眼睑，双眼同时正视镜中，轻轻将镜片

（下转 141 页）

作者简介：鲜小华（1970. 12），女，四川省阆中市人，护师。电话：(023)68757198

收稿日期：1999-05-15；修回日期：1999-09-30

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net